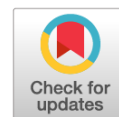


УДК 616.13

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF625968>



Адресная доставка отечественного противоопухолевого препарата из группы азиридинтриазинов (обзор литературы)

О.А. Беляева¹, Д.А. Качанов², А.Н. Стуков¹, Г.В. Точильников¹, А.В. Павлыш²,
Ю.Г. Змитриченко¹, В.А. Александров¹, Т.Ю. Семиглазова¹, А.М. Беляев¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия;

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В настоящее время адресная доставка противоопухолевых лекарственных препаратов позволяет значительно увеличить эффективность терапии, уменьшить побочные эффекты системной химиотерапии и повысить качество лечения онкологических больных. Цель исследования — обобщение информации об отечественном противоопухолевом препарате 2,4-бис(1-азиридинил)-6-(2,2-диметил-5-оксиметил-1,3-диоксан-5-ил)амино-1,3,5-триазин (диоксадэт) на сегодняшний день, его наноформах, возможностях применения в клинике и основных противоопухолевых нанопрепаратах, внедренных в клиническую практику за последние годы в мире. Исследование проводилось с использованием поисково-информационных (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate, Springer, Wiley Online Library, Elsevier) и библиотечных баз данных. В обзоре литературы обобщены данные по доклиническим исследованиям диоксадэта и приведена информация о разработанных его наноформах, таких как наногели, наноалмазы, наночастицы кремнезема, сополимеры с молочной и капроновой кислотами. Новые наноформы препарата открывают возможности для уменьшения его побочных эффектов и системной токсичности, а также поддержанию оптимальной терапевтической концентрации, увеличению времени циркуляции лекарственного вещества в крови и контролю его высвобождения. Возможность применения цитотоксических доз химиопрепарата является основным неоспоримым достоинством новой лекарственной наноформы. На сегодняшний день внедрены в клиническую практику около 20 противоопухолевых нанопрепаратов, и ряд нанопрепаратов проходят доклинические исследования и различные фазы клинических испытаний. Таким образом, разработка новых эффективных лекарственных наночастичек диоксадэта позволяет обеспечить таргетную доставку лекарственного вещества в более высоких цитотоксических дозах к клетке-мишени, увеличить селективность действия, уменьшить токсичность цитостатика в отношении нормальных клеток.

Ключевые слова: азиридинтриазины; наногели; наноалмазы; сополимеры; противоопухолевые нанопрепараты.

Как цитировать

Беляева О.А., Качанов Д.А., Стуков А.Н., Точильников Г.В., Павлыш А.В., Змитриченко Ю.Г., Александров В.А., Семиглазова Т.Ю., Беляев А.М. Адресная доставка отечественного противоопухолевого препарата из группы азиридинтриазинов (обзор литературы) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2024. Т. 22. № 2. С. 131–144. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF625968>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF625968>

Targeted delivery of domestic anticancer drugs from the group of aziridine triazines (literature review)

Olesya A. Belyaeva¹, Dmitrii A. Kachanov², Alexandr N. Stukov¹,
Grigory V. Tochilnikov¹, Andrei V. Pavlish², Yuliya G. Zmitrichenko¹,
Valerii A. Alexandrov¹, Tatiana Yu. Semiglazova¹, Aleksey M. Belyaev¹

¹ N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

² North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Currently, the targeted delivery of anticancer drugs can significantly increase the effectiveness of therapy, reduce the side effects of systemic chemotherapy, and improve the quality of patients with cancer. This review aimed to summarize data about the domestic antitumor drug 2,4-bis(1-aziridinyl)-6-(2,2-dimethyl-5-hydroxymethyl-1,3-dioxan-5-yl) amino-1,3,5-thiazine (dioxadet), its nanoforms, possibilities of its use in the clinic, and main antitumor nanodrugs clinically introduced in recent years. Library databases (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate, Springer, Wiley Online Library, and Elsevier) were searched for relevant information. The literature review summarizes data on the pre-clinical trials of dioxadet and provides information on its nanoforms, such as nanogels, nanodiamonds, silica particles, and copolymers with lactic and caproic acids. New drug nanoforms open up opportunities to reduce drug side effects and systemic toxicity, maintain optimal therapeutic concentrations, increase the drug circulation time in the blood, and control its release. The possibility of using chemopreparation cytotoxic doses is the main advantage of new nanodrugs. To date, approximately 20 antitumor nanodrugs have been introduced in clinical practice, and some nanodrugs are undergoing preclinical trials or are in various phases of clinical trials. Thus, the development of a new effective nanoform, i.e., dioxadet, makes it possible to ensure targeted drug delivery in higher cytotoxic doses to target cells, increase selective action, and reduce cytostatic toxicity to normal cells.

Keywords: aziridinylthiazine (nanogel, nanodiamonds, copolymers); anticancer nanodrugs.

To cite this article

Belyaeva OA, Kachanov DA, Stukov AN, Tochilnikov GV, Pavlish AV, Zmitrichenko YuG, Alexandrov VA, Semiglazova TYu, Belyaev AM. Targeted delivery of domestic anticancer drugs from the group of aziridine triazines (literature review). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(2):131–144. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF625968>

Received: 24.01.2024

Accepted: 04.06.2024

Published online: 25.06.2024

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на интенсивное развитие биотерапии, химиотерапия остается одним из основных методов лечения онкологических больных. В настоящее время существует более 100 противоопухолевых лекарственных субстанций [1], кроме того, ежегодно в клиническую практику внедряются новые лекарственные средства и апробируются различные терапевтические режимы, что расширяет возможности терапии и улучшает результаты лечения.

Однако выраженные побочные эффекты системной химиотерапии существенно ограничивают ее потенциальные возможности и значительно ухудшают качество жизни пациентов. Современный уровень понимания биологии рака и технические возможности позволяют значительно увеличить эффективность терапии и повысить качество лечения онкологических больных. Наиболее востребованы технологии выявления микрометастазов и направленной доставки противоопухолевых лекарственных препаратов непосредственно в опухолевые клетки, и, соответственно, необходимо создание многофункциональных носителей диагностического и терапевтического назначения. Для разработки наноформы (адресной системы доставки лекарственных препаратов) используют наночастицы с оптимальным размером 1–100 нм. Было показано, что наночастицы размером от 10 до 100 нм накапливаются в значительных концентрациях преимущественно в опухолевых тканях благодаря эффекту задержки, ассоциированному с опухолевым ростом [2, 3]. В случае, когда наночастицы несут на себе таргетные молекулы к специфическим опухолевым маркерам, они способны связываться непосредственно с опухолевыми клетками и проникать внутрь. Возможные многочисленные модификации наночастиц позволяют увеличить время их циркуляции, а также контролировать высвобождение терапевтических агентов, что в совокупности способствует уменьшению повреждения здоровых тканей, снижает риск возникновения множественной лекарственной устойчивости, повышает общую эффективность терапии.

Преимущества противоопухолевых препаратов в наноформе состоят в более пролонгированном действии лекарственного средства, защите их от преждевременной биodeградации, увеличении биодоступности веществ с неоптимальными транспортными свойствами, преодолении биологических барьеров, включая гематоэнцефалический барьер и стенки желудочно-кишечного тракта, направленном транспорте лекарственных средств (ткане-и/или мишень-специфичная доставка), контролируемом высвобождении лекарственного средства (обратный ответ, местная или удаленная активация), поддержании оптимальной терапевтической концентрации лекарственного вещества, уменьшении побочных эффектов и системной токсичности, контроле взаимодействия лекарственного вещества с целевыми биологическими мишенями и результатов лечения на клеточном уровне.

В 90-е годы XX в. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова было продолжено исследование синтезированного в институте отечественного противоопухолевого вещества из группы алкилирующих соединений этилениминов — 2,4-бис(1-азиридирил)-6-(2,2-диметил-5-оксиметил-1,3-диоксан-5-ил)амино-1,3,5-триазин. Препарат прошел доклиническое и клиническое изучение и был разрешен для медицинского применения под названием диоксадэт* в лекарственной форме — стерильный порошок во флаконах для парентерального введения [4, 5].

В данном обзоре литературы приведена основная информация об отечественном противоопухолевом препарате диоксадэт на сегодняшний день, уже созданных его наноформах, возможностях применения в клинике, а также других основных противоопухолевых нанопрепаратах, внедренных в клиническую практику за последние годы. Исследование проводилось с использованием поисково-информационных (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate, Springer, Wiley Online Library, Elsevier) и библиотечных баз данных, а также в Государственном реестре лекарственных средств.

Анализируя арсенал цитотоксических препаратов, следует отметить, что алкилирующие агенты включаются в схемы химиотерапии злокачественных солидных опухолей и гемобластозов. Большинство отечественных и зарубежных исследователей считают их наиболее перспективной группой химиопрепаратов [6–8]. Среди алкилирующих агентов наибольшее распространение получили препараты платины, являющиеся основой стандартных комбинированных схем лечения опухолей, а также гетероциклические соединения.

Замещенные 1,3,5-триазины являются перспективными гетероциклическими соединениями, которые используются в современной медицинской химии при разработке активных фармацевтических субстанций лекарственных средств, применяемых в терапии онкологических заболеваний [9, 10].

Разработанный и изученный в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России диоксадэт, производное этилениминотриазин, имеет уникальные физико-химические свойства: растворимость в воде и жирах, что позволяет вводить препарат в жировых (в том числе рентгеноконтрастных средах при химиоэмболизации сосудов печени, почек и других органов из расчета на присущий ему выраженный контактный противоопухолевый эффект при злокачественных новообразованиях различных локализаций) и в водных растворах — при опухолевых выпотах в серозные полости [11]. В доклинических сравнительных исследованиях в научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России получены данные о выраженном контактном противоопухолевом

* В настоящее время сроки действия нормативной и регистрационной документации на препарат диоксадэт закончились, препарат не производится.

эффекте диоксадэа и отсутствии спаечного процесса при внутрибрюшинном введении [12].

В доклинических исследованиях была установлена выраженная противоопухолевая активность препарата на широком спектре перевиваемых опухолей у лабораторных животных, таких как: лимфоидная лейкемия L1210 (L1210 leukemia), лимфосаркома ЛИО-1, лимфоцитарная лейкемия Р-388, опухоль Эрлиха (Erlich carcinoma), опухоль яичника (ovarian carcinoma, OC), саркома 180 (саркома Крокера, sarcoma 180, Kroker sarcoma), саркома 37 (sarcoma 37), глиома 35. Опухоли перевивали внутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно и интракраниально [13, 14]. Кроме того, в экспериментах по ингибированию роста опухоли *in vitro* на моделях клеточных линий глиобластомы 5 было также выявлено противоопухолевое действие диоксадэа [15].

При изучении фармакокинетики диоксадэа установлено, что его поведение в организме крыс описывается законами линейной фармакокинетики. Общая картина выведения активности из крови складывается из трех экспонент, быстрая фаза выведения занимает 4–6 ч, период полувыведения равен 222 мин. Важным и быстрым путем элиминации оказалась экскреция с желчью моно- и диэтаноламмониевого производного диоксадэа — продуктов раскрытия этилениминового кольца [16]. Диоксадэт, очевидно, в силу своей липофильности, обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Уже через 5 мин после внутрибрюшинного введения крысам диоксадэт обнаруживался в ткани головного мозга и сохранялся там до 72 ч. В различные сроки после введения удельная активность диоксадэа 14С составляла от 8 до 55 % удельной активности в крови. Лечение препаратом мышей и крыс с перевитыми интракраниально лейкемией L1210, глиомой 35 и глиомой 2211 увеличивало продолжительность жизни животных на 26–48 % [17].

Изучение острой токсичности диоксадэа показало, что гибель мышей и крыс после введения летальных доз препарата происходила при явлениях адинамии, снижении массы тела, умеренной диареи. На вскрытии обнаруживалось резкое уменьшение вилочковой железы, селезенки, лимфатических узлов. Гистологическое исследование выявило гипоплазию костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, умеренные дистрофические изменения в эпителии крипт двенадцатиперстной кишки, дистрофические изменения в печени. Не зафиксировано патологических изменений в сердечной мышце, легких, почках, желудке. LD50 диоксадэа при внутрибрюшинном введении составила у крыс 3,8 мг/кг, у мышей — 10 мг/кг [18].

В результате доклинического изучения диоксадэа на различных видах животных было установлено, что основным дозозимитирующим побочным эффектом препарата является угнетение кроветворения. Он подавлял гранулоцито- и лимфопоэз, в меньшей степени — тромбоцитопоэз. Нормализация кроветворения происходила в течение

2–3 нед. после прекращения введений препарата. Другие побочные эффекты не носили выраженного характера. Не было выявлено кардио-, пневмо- и нефротоксичности [19, 20].

В период до 2000 г. клинические испытания препарата по II фазе были проведены в 15 онкологических учреждениях у 229 пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций. Диоксадэт применяли в виде монотерапии. Несмотря на то что все больные были с далеко зашедшими формами злокачественных новообразований и большинству ранее проводили химиотерапию, объективный лечебный эффект был достигнут у 15,3 % пациентов [11].

Были проведены клинические испытания диоксадэа в качестве противоопухолевого средства для химиоэмболизации (прицельное введение лекарственного вещества в сосуды, непосредственно питающих опухоль) сосудов при операбельных и распространенных формах рака почки у 97 пациентов, при первичном раке печени и метастазах в печень колоректального рака у 42 пациентов. Была доказана эффективность химиоэмболизации с диоксадэтом в результате увеличения выживаемости больных [5, 12, 21].

Исследования последних лет в области нанотехнологий внесли в практическую медицину новые инструменты для лечения опухолей. Комплексы на основе наночастиц стали использоваться в качестве селективных опухолеспецифических транспортеров (носителей) для доставки лекарственных препаратов в опухолевый очаг [22–24].

В настоящее время в мировой клинической практике уже применяется несколько видов лечебно-диагностических препаратов на основе высокоспециализированных наноструктур [25]. Они нашли широкое применение для диагностики и химиотерапии злокачественных новообразований, имея ряд значительных преимуществ по сравнению с другими противоопухолевыми агентами. Часто химиотерапия традиционными цитостатическими препаратами влияет, кроме опухолевых клеток, на здоровые, а с помощью наносистем можно уменьшить побочные эффекты, возникающие при ее проведении [26]. Кроме того, системы доставки лекарств на основе нанообъектов имеют контролируемые фармакокинетические параметры, такие как клиренс и объем распределения, снижение токсичности препаратов, повышение растворимости гидрофобных препаратов, повышение стабильности препаратов (белки, пептиды, олигонуклеотиды) и улучшение биосовместимости [27]. Инновационность подхода заключается в создании новых наноформ отечественного противоопухолевого соединения, которые потенциально позволят обеспечить таргетную доставку лекарственного вещества в более высоких цитотоксических дозах к клетке-мишени, увеличат селективность действия, уменьшат токсичность цитостатика в отношении нормальных клеток. Основным неоспоримым достоинством новой лекарственной наноформы

является возможность применения цитотоксических доз химиопрепаратов, которые, минуя общий кровоток, тем самым исключают общетоксическое действие на кровеносные и паренхиматозные органы.

Применяемые подходы к введению лекарств в организм человека, основанные на использовании традиционных лекарственных форм, имеют целый ряд существенных недостатков:

1. Повышенный расход лекарственных веществ, вызванный тем, что лекарственное вещество не достигает всех необходимых биологических мишеней или достигает, но в концентрации значительно меньшей по сравнению с необходимой терапевтической.

2. Ненаправленное действие лекарственных веществ, то есть взаимодействие с нецелевыми биообъектами, часто приводит к побочным эффектам, обусловленным его метаболитами, и к нецелевому, иррациональному расходу лекарственных средств.

3. Возможные выраженные осложнения от проводимого химиотерапевтического лечения могут влиять на весь курс проводимой терапии, задерживая или на определенный период останавливая его.

4. Невозможность поддержания оптимальной терапевтической концентрации лекарственного вещества в течение необходимого времени и, как следствие, необходимость частого приема лекарственного препарата.

5. Недостаточная биосовместимость.

Наиболее ярко перечисленные недостатки проявляются при использовании лекарственных средств с выраженным побочным действием. Применение наночастиц противоопухолевых препаратов обеспечивает:

1. Пролонгированное действие лекарственного средства.

2. Необходимую биосовместимость.

3. Защиту лекарственного средства от ранней биодegradации.

4. Увеличение биодоступности веществ с неоптимальными транспортными свойствами.

5. Преодоление биологических барьеров, включая гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры, а также более оптимальное проникновение через стенки желудочно-кишечного тракта.

6. Направленный транспорт лекарственных средств (ткане- и/или мишень-специфичную доставку).

7. Контролируемое высвобождение лекарственного средства (обратный ответ, местная или удаленная активация).

8. Поддержание оптимальной терапевтической концентрации лекарственного вещества.

9. Уменьшение побочных эффектов и системной токсичности.

10. Возможность визуализации очага патологического процесса, контроля взаимодействия лекарственного вещества с целевыми биологическими мишенями и результатов лечения на клеточном уровне.

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке разработаны нанопрепараты, которые применяются в клинике [25, 28] (см. таблицу).

Несмотря на большое количество уже созданных нанопрепаратов, это направление продолжает развиваться. В различных центрах мира в настоящее время ряд нанопрепаратов проходит доклинические исследования и различные фазы клинических испытаний. При этом многочисленные исследования показали, что применение таргетных наночастиц в качестве системы доставки лекарства — перспективное направление лечения опухолей человека [25].

Интенсивное развитие систем доставки лекарств на основе микро- и нанотехнологий приводит не только к продлению времени жизни известных лекарственных средств на международном фармацевтическом рынке, но и к появлению препаратов с улучшенными фармакологическими и фармакокинетическими свойствами, что существенным образом позволяет расширить границы их использования. Разработка новых эффективных лекарственных форм с применением передовых нанотехнологий имеет все шансы стать одним из приоритетных направлений в области государственной научно-технической и экономической политики, способствуя:

- существенному увеличению противоопухолевой активности и снижению токсичности применяемых в клинике препаратов за счет направленной доставки в опухоль, пролонгированного действия, увеличения терапевтической концентрации, преодоления биологических барьеров;
- расширению спектра противоопухолевой активности применяемых в клинике препаратов и более эффективному лечению опухолей, резистентных к химиотерапии;
- развитию новых путей химиотерапии — локорегиональная терапия, тераностика;
- к наиболее близким аналогам нанодиоксидов на рынке на сегодняшний день относят Доксил*, Наноксел* и Апеалеа* (мицеллярный паклитаксел).

Доксорубин липосомальный (Доксил) для инъекций (2 мг/мл) применяется для лечения саркомы Капоши, рака молочной железы, опухоли яичника и других солидных опухолей. Проявляет менее выраженное кардиотоксичное, миелотоксичное, нефротоксичное действие, период «полужизни» в плазме около 45 ч (свободный Доксил — 5 мин). Недостаток: вызывает побочный эффект «кисть — стопа» [29, 30].

Новая мицеллярная форма паклитаксела, зарегистрированная в Европе и Российской Федерации, продемонстрировала лучшую переносимость по сравнению с обычным паклитакселем и с учетом повышения безопасной эффективной дозы до 250 мг/м², что обеспечивает значительное преимущество в эффективности и выживаемости без прогрессирования [31, 32]. Применение нового

* ЛС не зарегистрировано в РФ.

Таблица. Нанопрепараты, применяемые в клинике
Table. Nanopreparations used in the clinic

Название / Производитель / Информационная регистрация / Одобрение	Наноноситель / Лекарство	Показания	Побочные эффекты
Doxil (Caelux) (Liposomal doxorubicin) / FDA (1995), EMA (1996), Janssen	Липосомы / Доксорубин	Рак молочной железы, яичника, миелома, саркома Капоши	Длительное применение может приводить у женщин к плоскоклеточному раку полости рта
Myocet (Liposomal doxorubicin) / EMA (2000), Teva UK	Липосомы / Доксорубин	Рак молочной железы	Относительная нестабильность
DaunoXome (Liposomal daunorubicin) / FDA (1996), Galen	Липосомы / Даунорубин	Обусловленная ВИЧ-инфекцией саркома Капоши	Побочные эффекты со стороны сердца
DeroCyt (Liposomal cytarabine) / FDA (1999), PACIRA Pharma	Липосомы / Цитарабин	Лейкозы, глиобластома, лимфоматоидный злокачественный менингит	Арахноидит и нейротоксичность
AbraXane (Albumin-bound paclitaxel Nanoparticles) / FDA (2005), EMA (2008), ABRAXIS Bioscience	Альбумин связывающие наночастицы / Паклитаксел	Метастатический рак молочной железы (вторичный) и метастатический рак поджелудочной железы (первичный)	Неспецифическое связывание паклитаксела с альбумином
Genexol-PM / South Korea (2007), Samyang	Полимерные мицеллы / Паклитаксел	Рак молочной железы, легкого, яичников	Нейропатия, миалгия, нейтропения
Oncospar / FDA (1994), EMA (2016), Sigma Tau	Конъюгат лекарственного средства с полимером / L-аспарагиназа	Лейкозы	Венозная тромбоэмболия, панкреатит и гипергликемия
Onivyde (Merrimack) (Liposomal Irinotecan) / FDA (2015), IPSEN	Липосомы / Иринотекан	Метастатический рак поджелудочной железы (вторичный)	Диарея, тошнота, рвота, нейтропения и фибриллярная нейтропения
Marqibo (Liposomal Vincristine) / FDA (2012), Acrotech	Липосомы / Винкристин	Острый лимфобластный лейкоз с отрицательной филаделфийской хромосомой	Лекарственная токсичность
Eligard (Tolmar) (Leuprolide acetate and polymer; PLGN (poly (DL-Lactide-co-glycolide))) / FDA (2002), Tolmar Therap	Полимерные наночастицы / Лейпролид ацетат	Рак предстательной железы	Приливы с последующим недомоганием/усталостью, головокружением, тошнотой, гинекомастия и атрофия яичек
Meract (Muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine) / EMA (2009), Takeda	Липосомы / Мифамуртид	Неметастатическая остеосаркома	Озноб, высокая температура, головная боль, миалгия, усталость
Lipusu (Liposomal paclitaxel) / EMA (2013), Luye Pharma	Липосомы / Паклитаксел	Запущенная стадия рака молочной железы, рак яичников, немелкоклеточный рак легкого	Тошнота, рвота, одышка, периферический неврит
Ontak (Denileukin diftitox) / FDA (1999), Eisai	Таргетный препарат, содержащий интерлейкин-2 и дифтерийный токсин	T-клеточная лимфома кожи	Аллергические реакции, астеня, тошнота, рвота (приводит к дегидратации у некоторых пациентов) и инфекции
Ameluz (5-Aminolevulinic acid) / EMA (2011)	Гель, содержащий 5-аминолевулиновую кислоту, натрия бензоат L-α-фосфатидилхолин и пегилированную липосому	Базально-клеточная карцинома	Преходящая боль и эритема
Vyxeos (Liposomal cytarabine: daunorubicin) / FDA (2017), EMA (2018), Celator, Pharms	Липосомы / Даунорубин и цитарабин	Острый миелоидный лейкоз	Фебрильная нейтропения, усталость, пневмония, гипоксия, гипертензия, бактериемия, сепсис
Aprealea (Polymeric micelles Paclitaxel) / EMA (2018)	Полимерные мицеллы / Паклитаксел	Рак яичников, брюшины, маточных труб	Нейтропения, диарея, тошнота, рвота и периферическая нейропатия
Pazenir / EMA (2019)	Альбумин связывающие наночастицы / Паклитаксел. Порошок для инфузии	Метастатический рак молочной железы, метастатическая аденокарцинома поджелудочной железы, немелкоклеточный рак легкого	Побочное действие на здоровые клетки крови и нервной системы
Nano-therm / EMA (2013), FDA (2018), MagForce	Fe ₃ O ₄ , наночастицы суперпарамагнитные, покрытые аminosиланом	Глиобластома, рак предстательной и поджелудочной железы	Умеренные

паклитаксела, свободного от кремофора EL, актуально при сопутствующих экстрагенитальных заболеваниях (например, при сахарном диабете, неврологическом дефиците), у пожилых пациенток и у пациентов с аллергическими реакциями, а также иногда в тех случаях, когда необходимо избегать применения дополнительных стероидов. Аналогичные полимерные мицеллярные препараты в настоящее время широко изучаются, а клинические данные показали, что они имеют более длительный период полувыведения, повышенную биодоступность и пониженную токсичность [33]. Например, мицеллярная форма паклитаксела Генексол-РМ* (Samyang Pharmaceuticals, Южная Корея) на основе блок-сополимера полиэтиленгликоля и молочной кислоты в доклинических испытаниях показала уровень концентрации в опухолевой ткани в 3 раза выше по сравнению с препаратом Таксол* (Bristol-Myers Squibb S. r. L., Италия) при внутривенном введении и, соответственно, существенно более высокую эффективность на животных моделях рака яичников и молочной железы [34]. Препарат показал отличную противоопухолевую активность и позволил безопасно применять более высокие дозы — до 250 мг/м² [35].

Возможные основные направления применения нанодиоксидэнта

Лечебная интраперитонеальная химиотерапия канцероматоза брюшной полости 1-й, 2-й и последующих линий у больных раком яичника, толстой кишки, желудка и других первичных опухолей. В России в год канцероматоз брюшной полости выявляется у более чем 80 тыс. человек [36]. Потенциально большинству этих пациентов показана интраперитонеальная химиотерапия, которая сегодня практически не проводится, но рассматривается как один из эффективных путей увеличения выживаемости.

Адвантная интраперитонеальная химиотерапия канцероматоза брюшной полости. В России в 2021 г. впервые заболели раком яичника 13 315 человек, раком ободочной кишки — 41 154, раком желудка — 32 031; всего — 86 500 человек [36]. Высокая летальность отмечается при раке яичников у женщин. В 2020 г. во всем мире диагностирован рак яичников у 313 959 женщин, при этом 207 252 умерли [37]. Данные 3 опухоли наиболее часто вызывают канцероматоз брюшной полости. Не менее трети этих больных потенциально нуждаются в адвантной интраперитонеальной химиотерапии, которая сегодня вообще не проводится, что открывает новое показание для нанопрепарата.

Современные наноформы диоксидэнта

Наноформы диоксидэнта на основе мезопористых частиц кремнезема — одна из перспективных наноформ диоксидэнта, так как по данным литературы уже сами частицы кремнезема обладают противоопухолевой активностью и нетоксичны [25, 28, 38–40].

Конъюгаты наноалмазов с диоксидэтом и доксорубицином. В исследовании цитотоксических свойств конъюгатов наноалмазов с противоопухолевыми препаратами (доксорубицин и диоксидэнт), проводимых Г.М. Бердичевским, установлено, что комплексы детонационных наноалмазов, с доксорубицином (ДНА–Докс) и диоксидэтом (ДНА–Диокс), не оказывают воздействия на плазмокоагуляционный гемостаз, функциональную активность тромбоцитов и мембрану эритроцитов, поскольку обладают хорошей гемосовместимостью [41].

При изучении влияния ДНА–Докс и ДНА–Диокс на функцию митохондрий, а именно: на АТФазную активность F1F0 *Escherichia coli* (модель — протеолипосомы) и величину мембранного митохондриального потенциала (модель — культура клеток PANC-1) установлено, что эффект конъюгатов обусловлен присутствием ДНА в их составе. Показано, что ДНА–Докс по сравнению с ДНА–Диокс статистически значимо снижал митохондриальный мембранный потенциал, что, по-видимому, обусловлено ингибирующим эффектом ДНА на АТФазную активность F1F0 *E. coli* в совокупности с Докс-зависимой генерацией активных форм кислорода. Понимание роли митохондриальной дисфункции определяет возможность использования митохондрий как мишеней при различного рода воздействиях, что может служить биохимической основой для разработки новых противоопухолевых средств. Установлено, что карбоксилированные ДНА оказывают ингибирующий эффект на активность АТФазы. Обнаружена способность доксорубицина снижать уровень мембранного потенциала (модель — культура клеток PANC-1), не оказывая при этом влияния на активность АТФазы (модель — протеолипосомы). Показано, что ДНА–Диокс в отличие от ДНА–Докс не влияет на митохондрии [42, 43].

На клеточной модели глиобластомы линии T98G показано, что ДНА–Докс и ДНА–Диокс демонстрируют больший цитотоксический эффект на опухолевые клетки при меньшей концентрации доксорубицина и диоксидэнта в составе конъюгатов по сравнению со свободными доксорубицином и диоксидэтом; при этом цитотоксический эффект ДНА–Диокс статистически значимо превосходил ДНА–Докс при всех изученных концентрациях. Получены данные, что ДНА–Диокс по сравнению с ДНА–Докс обладает максимальной цитотоксичностью по отношению к клеткам глиобластомы T98G. Большая цитотоксичность при меньшей концентрации Диокс в составе конъюгата по сравнению с индивидуальным препаратом делает перспективным дальнейшие исследования специфической противоопухолевой активности и острой токсичности ДНА–Диокс в моделях глиобластомы *in vivo* [44].

Получение наногелей с диоксидэтом. Использование наноконтейнеров для селективной доставки лекарств в организм и диагностики заболеваний уже продолжительное время изучают многие научные коллективы [45]. Многообещающими наноконтейнерами являются

наногели — сверхмягкие наночастицы, состоящие из полимерных гидрофильных или амфифильных цепей. Они обладают целым рядом важных свойств: большая емкость загрузки, высокая стабильность и чувствительность к небольшим изменениям условий среды, в которой они находятся (рН, ионная сила и температура). Полимерные наногели — новые биоматериалы для доставки лекарств от рака [46, 47].

Целью работы по получению наногелей с диоксидом являлся синтез шитых наногелей на основе блок-сополимера полиэтиленгликоля-6-полиметакриловой кислоты (ПЭГ-6-ПМАК), а также изучение процесса введения внутрь наноконтейнеров противоопухолевого препарата диоксид. В результате работы были синтезированы стабильные наноконтейнеры с высокой степенью загрузки противоопухолевым препаратом диоксид [47]. Наногели, загруженные лекарством, направляются в лизосомы, и проявляется избирательная токсичность для раковых клеток [15]. Цитотоксичная активность диоксида значительно снизилась после введения в наногели. Наногели сами по себе нетоксичны во всем диапазоне концентраций, используемых для лечения препаратами на основе наногеля.

Исследовалась цитотоксичность свободной и инкапсулированной формы диоксида на линиях клеток глиомы (C6, U87) и нормальных клетках (CHO-K1) [15]. Во-первых, на клетках CHO-K1 установлено, что концентрация полумаксимального ингибирования (IC50) увеличивается с уменьшением рН раствора свободного диоксида. Это может быть связано с потерей активности лекарства в кислой среде из-за открытия этилениминовых циклов, ответственных за механизм алкилирования диоксида. Во-вторых, анализ цитотоксичности показал меньшую токсичность диоксида, загруженного в наноконтейнер, по сравнению с его свободной формой, что можно объяснить медленным высвобождением препарата из контейнера и меньшей дозой, взаимодействующей с клетками. О подобном снижении цитотоксичности сообщили M. Yokoyama и соавт. для доксорубина и цисплатина [48, 49]. В целом, IC50 для всех форм диоксида, включая свободное лекарственное вещество, в культуре клеток C6 оставалась высокой по сравнению с доксорубином (S. Bennis и соавт. [50]) или цисплатином (Y. Tokunaga и соавт. [51]). Этот эффект может быть связан с устойчивостью глиомы C6 к диоксиду или триаминам вообще. Например, другой алкилирующий агент из семейства триазинов, темозоломид, также обладал гораздо более высоким IC50 для клеточной линии C6 и в то же время демонстрировал гораздо более высокую токсичность в отношении клеток глиомы человека U87 (данные не приведены). Однако следует отметить, что токсичность свободного диоксида на клетках глиобластомы U87 была аналогична токсичности доксорубина (Y.-J. Lu и соавт. [52]) и цисплатина (S. Khiati и соавт. [53]), но менее токсична для неопухолевых клеток CHO-K1. Кроме того что этот препарат

обладает низкой системной токсичностью и эффективен в отношении клеток глиобластомы человека по сравнению с неопухолевыми клетками, это позволяет считать диоксид перспективным химиотерапевтическим препаратом для лечения опухоли головного мозга.

Эффективность инкапсулирования диоксида в контейнеры, полученные методом ординарной эмульсии. В настоящее время в качестве систем доставки лекарств, наибольший интерес вызывают частицы на основе биоразлагаемых полимеров, такие как полимерные сферы, мицеллы и полимеросомы. В качестве биоразлагаемых носителей для получения таких частиц наибольшей перспективностью обладают синтетические амфифильные сополимеры алифатических полиэфигов, таких как поли(молочная кислота) (ПМК) или поли(ε-капролактон) (ПКЛ) с гидрофильными полимерами [54]. Системы доставки лекарств на основе амфифильных сополимеров характеризуются высокой стабильностью в кровяном русле, биосовместимостью с органами и тканями, а также способностью разлагаться с образованием нетоксичных для организма продуктов. Использование синтетических биоразлагаемых полимеров в качестве основы для частиц также позволяет контролировать физико-химические свойства контейнеров, такие как размер, свойства поверхности и скорость разложения полимерных носителей [55]. Показано, что частицы на основе биоразлагаемых полимеров сами по себе не токсичны для клеток [56].

E. Sinitsyna и соавт. [54] проводили разработку микро- и наночастиц на основе амфифильных блок-сополимеров поли(этиленгликоля) с молекулярной массой 5000 (ПЭГ-5000) с поли(молочной кислотой) ПЭГ-5000-6-ПМК и поликапролактоном ПЭГ-5000-6-ПКЛ, способных эффективно инкапсулировать и контролируемо высвобождать противоопухолевый препарат диоксид, а также сравнивали полученные контейнеры с носителями на основе гомополимеров ПМК и ПКЛ [54].

Метод одинарной эмульсии позволяет загрузить больше диоксида частицами на основе ПМК (мелкая фракция) и ПЭГ-5000-6-ПКЛ (крупная фракция). Для инкапсулирования маленьких доз препарата (1–3 мг) хорошо подходят частицы на основе блок-сополимеров ПМК с ПЭГ. Дополнительная стабилизация частиц в водной фазе за счет гидрофильного блока ПЭГ позволяет загружать больше препарата и предотвращать осаждения полимера при использовании больших молекулярных масс. Для загрузки большего количества диоксида подходит блок-сополимер ПЭГ-5000-6-ПКЛ. Повышение эффективности инкапсулирования и количества загружаемого препарата по сравнению с ПЭГ-5000-6-ПМК может объясняться для амфифильного сополимера ПЭГ-5000-6-ПКЛ более гидрофобной природой ПКЛ и его полукристаллической структурой, которая позволяет проникать большему количеству препарата в отличие от аморфной структуры ПМК. Для получения частиц из ПКЛ и ПЭГ-5000-6-ПКЛ необходимо использовать полимеры с молекулярной массой

менее 30 000 Да, так как из-за гидрофобных свойств полимера происходит его осаждение во время образования частиц. В то время как для получения стабильных частиц из ПЭГ-5000-6-ПМК можно использовать полимеры с молекулярной массой до 350 000 Да, что способствует повышению количества загружаемого препарата в частицы и является эффективным инструментом для регулирования скорости высвобождения лекарства в систему.

Таким образом, вариация природы полимерного носителя, его молекулярной массы и размера контейнера является эффективным инструментом для достижения желаемой скорости высвобождения. В перспективе, использование комбинации частиц различной природы и разного размера может позволить дозированно высвобождать лекарственный препарат с необходимой скоростью для терапевтического эффекта в соответствующих органах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре литературы приведены данные о разработанных наноформах отечественного противоопухолевого препарата диоксадэт, что открывает возможности для уменьшения его побочных эффектов и системной токсичности, а также может способствовать поддержанию оптимальной терапевтической концентрации, увеличению времени циркуляции лекарственного вещества в крови и контролю его высвобождения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: О.А. Беляева — идея

публикации, сбор материала исследования, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных; Г.В. Точильников — разработка концепции исследования, техническое редактирование; А.Н. Стуков, Ю.Г. Змитриченко, В.А. Александров — обзор публикаций по теме статьи, оформление библиографии; А.Н. Стуков, А.В. Павлыш, Д.А. Качанов — анализ и интерпретация данных; Т.Ю. Семиглазова, А.М. Беляев — научное редактирование финальной версии статьи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания Минздрава России на 2021–2023 гг. «Разработка новых отечественных противоопухолевых лекарственных препаратов» (№ 121032300208-8).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions: All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: O.A. Belyaeva — study material collection material processing, article writing, data analysis and interpretation; G.V. Tochilnikov — idea of publication, technical editing; A.N. Stukov, Yu.G. Zmitrichenko, V.A. Alexandrov — reviewing of publications of the article's theme, organization of references; A.N. Stukov, A.V. Pavlysh, D.A. Kachanov — statistical analysis, scientific editing; T.Yu. Semiglazova, A.M. Belyaev — scientific editing.

Funding source. The work was carried out within the framework of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2021–2023 "Development of new domestic antitumor drugs" (No. 121032300208-8).

Competing interests. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Орлова О.Л., Николаева Л.Л., Король Л.А., и др. Современные онкопрепараты для внутреннего применения // Фармация и фармакология. 2018. Т. 6, № 5. С. 440–461. EDN: YNFURN doi: 10.19163/2307-9266-2018-6-5-440-461
- Gao X., Cui Y., Levenson R.M., et al. *In vivo* cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots // Nat Biotechnol. 2004. Vol. 22, N 8. P. 969–976. doi: 10.1038/nbt994
- Gaucher G., Dufresne M.-H., Sant V.P., et al. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery // J Control Release. 2005. Vol. 109, N 1–3. P. 169–188. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.09.034
- Борисов А.Е., Гершанович М.Л., Земляной В.П., и др. Использование диоксадэта для химиоэмболизации печеночной артерии при первичном и метастатическом раке печени // Вопросы онкологии. 1998. Т. 44, № 6. С. 714–717.
- Гранов А.М., Горелов А.И., Гершанович М.Л., и др. Результаты применения эндоваскулярных вмешательств (эмболизации

- и химиоэмболизации) в лечении операбельного и распространенного рака почки // Вопросы онкологии. 1998. Т. 44, № 6. С. 711–714.
- Sherer C., Snape T.J. Heterocyclic scaffolds as promising anticancer agents against tumours of the central nervous system: Exploring the scope of indole and carbazole derivatives // Eur J Med Chem. 2015. Vol. 97. P. 552–560. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.007
- Kharb R. Updates on receptors targeted by heterocyclic scaffolds: New horizon in anticancer drug development // Anticancer Agents Med Chem. 2021. Vol. 21, N 11. P. 1338–1349. doi: 10.2174/1871520620666200619181102
- Martins P., Jesus J., Santos S., et al. Heterocyclic anticancer compounds: recent advances and the paradigm shift towards the use of nanomedicine's tool box // Molecules. 2015. Vol. 20, N 9. P. 16852–16891. doi: 10.3390/molecules200916852
- Singla P., Luxami V., Paul K. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior // Eur J Med Chem. 2015. Vol. 102. P. 39–57. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.07.037

10. Cascioferro S., Parrino B., Spanò V., et al. 1,3,5-Triazines: A promising scaffold for anticancer drugs development // *Eur J Med Chem*. 2017. Vol. 142. P. 523–549. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.09.035
11. Ивин Б.А., Крайз Б.О., Корсаков М.В., и др. Итоги изучения этиленминотриазин // *Вопросы онкологии*. 1990. Т. 36, № 1. С. 6–11. EDN: XBDJBH
12. Гершанович М.Л., Филов В.А., Котова Д.Г., и др. Результаты кооперированного клинического изучения противоопухолевого препарата Диоксадэт по II фазе // *Вопросы онкологии*. 1998. Т. 44, № 2. С. 216–220.
13. Беспалов В.Г., Стуков А.Н., Коньков С.А., и др. Противоопухолевая активность этиленминотриазина в доклинических исследованиях // *Медлайн экспресс*. 2011. Т. 2, № 3. С. 53–57.
14. Беспалов В.Г., Беляева О.А., Панченко А.В., и др. Сравнительное изучение противоопухолевых эффектов цитостатиков на модели асцитной опухоли яичника // *Медлайн экспресс*. 2011. Т. 2, № 3. С. 48–52.
15. Voeikov R., Abakumova T., Grinenko N., et al. Dioxadet-loaded nanogels as a potential formulation for glioblastoma treatment // *J Pharm Investig*. 2017. Vol. 47, N 1. P. 75–83. doi:10.1007/s40005-016-0294-4
16. Корсаков М.В., Филов В.А., Крайз Б.О., и др. Выбор модели и оценка параметров фармакокинетики диоскадэты // *Химико-фармацевтический журнал*. 1985. Т. 19, № 10. С. 1175–1179.
17. Стуков А.Н., Корсаков М.В., Храпова Т.Н., и др. Влияние диоскадэты на опухоли, перевитые в головной мозг // *Вопросы онкологии*. 1986. Т. 32, № 10. С. 64–67.
18. Ивин Б.А., Крайз Б.О., Малюгина Л.Л., и др. Синтез, строение, противоопухолевая активность и токсичность этиленминотриазин в эксперименте и клинике. В кн.: *Лекарственная терапия опухолей в эксперименте и клинике*. Ленинград: НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, 1983. С. 6–59.
19. Ивин Б.А., Малюгина Л.Л., Филов В.А., Стуков А.Н. Изучение противоопухолевой активности и токсичности диоскадэты // *Экспериментальная онкология*. 1996. Т. 18, № 1. С. 84–86. EDN: MOTFCR
20. Bespalov V.G., Kireeva G.S., Belyaeva O.A., et al. Experimental study of antitumour activity and effects on leukocyte count of intraperitoneal administration and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion (HIPEC) with dioxadet in a rat model of ovarian cancer // *J Chemother*. 2016. Vol. 28, N 3. P. 203–209. doi: 10.1179/1973947815y.0000000040
21. Борисов А.Е., Гершанович М.Л., Земляной В.П., и др. Использование диоскадэты при химиоэмболизации печеночной артерии при первичном и метастатическом раке печени // *Вопросы онкологии*. 1998. Т. 44. С. 714–717.
22. Zhao Z., Ukidve A., Kim J., Mitragotri S. Targeting strategies for tissue-specific drug delivery // *Cell*. 2020. Vol. 181, N 1. P. 151–167. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.001
23. Sanna V., Sechi M. Therapeutic potential of targeted nanoparticles and perspective on nanotherapies // *ACS Med Chem Lett*. 2020. Vol. 11, N 6. P. 1069–1073. doi: 10.1021/acsmchemlett.0c00075.
24. Raj S., Kumar D. Biochemical toxicology: Heavy metals and nanomaterials. В кн.: *Biochemical toxicology — heavy metals and nanomaterials* / Ince M., Ince O.K., Ondrasek G., editors. London: IntechOpen, 2020. 230 p. doi: 10.5772/intechopen.90928
25. Nirmala M.J., Kizhuveetil U., Johnson A., et al. Cancer nanomedicine: a review of nano-therapeutics and challenges ahead // *R Soc Chem*. 2023. Vol. 13, N 13. P. 8606–8629. doi: 10.1039/d2ra07863e
26. Senapati S., Mahanta A.K., Kumar S., Maiti P. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance // *Signal Transduct Target Ther*. 2018. Vol. 3, N 7. ID 1038. doi: 10.1038/s41392-017-0004-3
27. Singh A.K. Engineered nanoparticles: structure, properties and mechanisms of toxicity. Boston: Academic Press, 2016. 544 p. doi: 10.1016/C2013-0-18974-X
28. Al-Zoubi M.S., Al-Zoubi R.M. Nanomedicine tactics in cancer treatment: Challenge and hope // *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022. Vol. 174. ID 103677. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103677
29. Beltran-Gracia E., Lopez-Camacho A., Higuera-Ciapara I., et al. Nanomedicine review: clinical developments in liposomal applications // *Cancer Nanotechnol*. 2019. Vol. 10, N 1. ID 11. doi: 10.1186/s12645-019-0055-y
30. Rommasi F., Esfandiari N. Liposomal nanomedicine: Applications for drug delivery in cancer therapy // *Nanoscale Res Lett*. 2021. Vol. 16, N 1. ID95. doi: 10.1186/s11671-021-03553-8
31. Karabasz A., Bzowska M., Szczepanowicz K. Biomedical applications of multifunctional polymeric nanocarriers: A review of current literature // *Int J Neurol*. 2020. Vol. 15. P. 8673–8696. doi: 10.2147/IJN.S231477
32. Кедрова А.Г., Красильников С.Э., Астахов Д.А., Косый В.В. Мицеллярный паклитаксел в лечении больных с опухолями женской репродуктивной системы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2019. Т. 15, № 3. С. 37–43. EDN: QHILRK doi: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-37-43
33. Kim T.-Y., Kim D.-W., Chung J.-Y., et al. Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies // *Clin Cancer Res*. 2004. Vol. 10, N 11. P. 3708–3716. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0655
34. Kim S.C., Kim D.W., Shim Y.H., et al. *In vivo* evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation: toxicity and efficacy // *J Control Release*. 2001. Vol. 72, N 1–3. P. 191–202. doi: 10.1016/S0168-3659(01)00275-9
35. Quoc T.H., Jin M. P1.01–31 Weekly regimen of PAXUS-PM, a novel cremophorfree, with carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer in Vietnam // *J Thor Oncol*. 2018. Vol. 13, N 10S. P. 471–472. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.587
36. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
37. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer: Statistics. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66007/>
38. Lu J., Liong M., Li Z., et al. Biocompatibility, biodistribution, and drug-delivery efficiency of mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy in animals // *Small*. 2010. Vol. 6, N 16. P. 1794–1805. doi: 10.1002/smll.201000538.
39. Bagwe R.P., Hilliard L.R., Tan W. Surface modification of silica nanoparticles to reduce aggregation and nonspecific binding // *Langmuir*. 2006. Vol. 22, N 9. P. 4357–4362. doi: 10.1021/la052797j
40. Lin W., Huang Y.-w., Zhou X.-D., Ma Y. *In vitro* toxicity of silica nanoparticles in human lung cancer cells // *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006. Vol. 217, N 3. P. 252–259. doi: 10.1016/j.taap.2006.10.004
41. Бердичевский Г.М., Лопатина А.С. Влияние конъюгатов нанодiamondов с цитостатиками доксорубицином и диоскадэтом на

функциональную активность тромбоцитов. Актуальные проблемы биомедицины. В кн.: Материалы XXVII Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием / под ред. Т.Д. Власова. Санкт-Петербург; 25–26 марта 2021 г. Санкт-Петербург: РИЦ ПСПбГМУ, 2021. С. 209.

42. Berdichevskiy G.M., Vasina L.V., Ageev S.V., et al. A comprehensive study of biocompatibility of detonation nanodiamonds // *J Mol Liq*. 2021. Vol. 323. P. 115763–115777. doi: 10.1016/j.molliq.2021.115763

43. Бердичевский Г.М., Васина Л.В., Галкин М.А., и др. Изучение влияния детонационных наноалмазов и их конъюгатов с доксорубицином и диоксидом на мембрану митохондрий // Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология». 2022. Т. 41. С. 3–18. EDN: JYURTG doi: 10.26516/2073-3372.2022.41.3

44. Бердичевский Г.М. Исследование цитотоксических свойств конъюгатов наноалмазов с противоопухолевыми препаратами (доксорубин и диоксидет). В кн.: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева» / под ред. И.В. Матвеевой, Ю.В. Абаленихиной, Ю.А. Марсяновой. Рязань; 26–27 января 2022 г. Рязань, 2022. С. 102.

45. Fan D., Cao Y., Cao M., et al. Nanomedicine in cancer therapy // *Signal Transduct Target Ther*. 2023. Vol. 8. ID 293. doi: 10.1038/s41392-023-01536-y

46. Бронич Т.К. Полимерные наногели: новые биоматериалы для доставки лекарств от рака // Вестник Казанского технологического университета. 2014. Т. 17, № 3. С. 175–178. EDN: RXMGBP

47. Воейков Р.В., Нуколова Н.В., Алексашкин А.Д., и др. Загрузка наногелей противоопухолевыми препаратами и изучение их физико-химических свойств. В кн.: Международный молодежный научный форум «Ломоносов-2014» / под ред. А.И. Андреева, А.В. Андриянова, Е.А. Антипова. Москва: МАКС Пресс, 2014.

48. Yokoyama M., Miyauchi M., Yamada N., Okano T. Characterization and anticancer activity of the micelle-forming polymeric anticancer

drug adriamycin-conjugated poly(ethylene glycol)-poly(aspartic acid) block copolymer // *Cancer Res*. 1990. Vol. 50. P. 1700–1703.

49. Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y., et al. Introduction of cisplatin into polymeric micelle // *J Control Release*. 1996. Vol. 39, N 2–3. P. 351–356. doi: 10.1016/0168-3659(95)00165-4

50. Bennis S., Chapey C., Couvreur P., Robert J. Enhanced cytotoxicity of doxorubicin encapsulated in polyisohexylcyanoacrylate nanospheres against multidrug-resistant tumour cells in culture // *Eur J Cancer*. 1994. Vol. 30, N 1. P. 89–93. doi: 10.1016/S0959-8049(05)80025-5

51. Tokunaga Y., Nakashima M., Shibata S., et al. Antitumor effects of 4-pyridoxate diamine hydroxy platinum, a novel cisplatin derivative, against malignant gliomas *in vitro* and *in vivo*: a comparison with cisplatin // *Pharm Sci*. 1997. Vol. 3. P. 353–356.

52. Lu Y.-J., Wei K.-C., Ma C.-C.M., et al. Dual targeted delivery of doxorubicin to cancer cells using folate-conjugated magnetic multi-walled carbon nanotubes // *Colloids Surf Biointerfaces*. 2012. Vol. 89. P. 1–9. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.08.001

53. Khiali S., Luvino D., Oumzil K., et al. Nucleoside lipid-based nanoparticles for cisplatin delivery // *ACS Nano*. 2011. Vol. 5, N 11. P. 8649–8655. doi: 10.1021/nn202291k

54. Sinitsyna E., Bagaeva I., Gandalipov E., et al. Nanomedicines bearing an alkylating cytostatic drug from the group of 1,3,5-triazine derivatives: Development and characterization // *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, N 11. ID2506. doi: 10.3390/pharmaceutics14112506

55. Wang Y., Zheng Y., Zhang L., et al. Stability of nanosuspensions in drug delivery // *J Control Release*. 2013. Vol. 172, N 3. P. 1126–1141. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.08.006

56. Shenoy D.B., Amiji M.M. Poly(ethylene oxide)-modified poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles for targeted delivery of tamoxifen in breast cancer // *Int J Pharm*. 2005. Vol. 293, N 1–2. P. 261–270. doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.12.010

REFERENCES

1. Orlova OL, Nikolaeva LL, Korol LA, et al. Modern onco drug for internal use. *Pharmacy and Pharmacology*. 2018;6(5):440–461. EDN: YNFURN doi: 10.19163/2307-9266-2018-6-5-440-461

2. Gao X, Cui Y, Levenson RM, et al. *In vivo* cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol*. 2004;22(8):969–976. doi: 10.1038/nbt994

3. Gaucher G, Dufresne M-H, Sant VP, et al. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery. *J Control Release*. 2005;109(1–3):169–188. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.09.034

4. Borisov AE, Gershanovich ML, Zemlyanov VP, et al. Use of di-oxadet for hepatic artery chemoembolisation in primary and metastatic liver cancer. *Problems in oncology*. 1998;44(6):714–717. (In Russ.)

5. Granov AM, Gorelov AI, Gershanovich ML, et al. Results of endovascular interventions (embolisation and chemoembolisation) in the treatment of operable and advanced renal cancer. *Problems in oncology*. 1998;44(6):711–714. (In Russ.)

6. Sherer C, Snape TJ. Heterocyclic scaffolds as promising anticancer agents against tumours of the central nervous system: Explor-

ing the scope of indole and carbazole derivatives. *Eur J Med Chem*. 2015;97:552–560. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.007

7. Kharb R. Updates on receptors targeted by heterocyclic scaffolds: New horizon in anticancer drug development. *Anticancer Agents Med Chem*. 2021;21(11):1338–1349. doi: 10.2174/1871520620666200619181102

8. Martins P, Jesus J, Santos S, et al. Heterocyclic anticancer compounds: recent advances and the paradigm shift towards the use of nanomedicine's toolbox. *Molecules*. 2015;20(9):16852–16891. doi: 10.3390/molecules200916852

9. Singla P, Luxami V, Paul K. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior. *Eur J Med Chem*. 2015;102:39–57. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.07.037

10. Cascioferro S, Parrino B, Spanò V, et al. 1,3,5-Triazines: A promising scaffold for anticancer drugs development. *Eur J Med Chem*. 2017;142:523–549. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.09.035

11. Ivin BA, Kreis BO, Korsakov MV, et al. Results of the study of ethyleniminotriazines. *Problems in oncology*. 1990;36(1):6–11. EDN: XBDBJH (In Russ.)

12. Gershanovich ML, Filov VA, Kotova DG, et al. Results of a co-operative clinical study of the phase II antitumour drug dioxadat. *Problems in oncology*. 1998;44(2):216–220. (In Russ.)
13. Bespalov VG, Stukov AN, Konkov SA, et al. Antitumour activity of ethyleniminotriazine in preclinical studies. *Medline Express*. 2011;2(3):53–57. (In Russ.)
14. Bespalov VG, Belyaeva OA, Panchenko AV, et al. Comparative study of antitumour effects of cytostatics on the model of ascites ovarian tumour. *Medline Express*. 2011;2(3):48–52. (In Russ.)
15. Voeikov R, Abakumova T, Grinenko N, et al. Dioxadet-loaded nanogels as a potential formulation for glioblastoma treatment. *J Pharm Investig*. 2017;47(1):75–83. doi:10.1007/s40005-016-0294-4
16. Korsakov MV, Filov VA, Kreis BO, et al. Model selection and estimation of parameters of pharmacokinetics of dioscadetine. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1985;19(10):1175–1179. (In Russ.)
17. Stukov AN, Korsakov MV, Khrapova TN, et al. Effect of dioxadet on tumours transplanted into the brain. *Problems in oncology*. 1986;32(10):64–67. (In Russ.)
18. Ivin BA, Kreis BO, Malyugina LL, et al. Synthesis, structure, antitumour activity and toxicity of ethyleniminotriazines in experiment and clinic. In: *Drug therapy of tumours in experiment and clinic*. Leningrad: Prof. N.N. Petrov Research Institute of Oncology, 1983. P. 6–59.
19. Filov VA, Stukov AN, Malyugina LL, Ivin BA. Study of anti-tumor activity and toxicity of dioxadet. *Experimental oncology*. 1996;18(1):84–86. EDN: MOTFCR
20. Bespalov VG, Kireeva GS, Belyaeva OA, et al. Experimental study of antitumour activity and effects on leukocyte count of intraperitoneal administration and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion (HIPEC) with dioxadet in a rat model of ovarian cancer. *J Chemother*. 2016;28(3):203–209. doi: 10.1179/1773947815y.0000000040
21. Borisov AE, Gershanovich ML, Zemlyanoy VP, et al. Use of dioxadet in chemoembolisation of hepatic artery in primary and metastatic liver cancer. *Problems in oncology*. 1998;44(6):714–717. (In Russ.)
22. Zhao Z, Ukidve A, Kim J, Mitragotri S. Targeting strategies for tissue-specific drug delivery. *Cell*. 2020;181(1):151–167. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.001
23. Sanna V, Sechi M. Therapeutic potential of targeted nanoparticles and perspective on nanotherapies. *ACS Med Chem Lett*. 2020;11(6):1069–1073. doi: 10.1021/acsmchemlett.0c00075.
24. Raj S, Kumar D. Biochemical toxicology: Heavy metals and nanomaterials. In: Ince M, Ince OK, Ondrasek G, editors. *Biochemical toxicology — heavy metals and nanomaterials*. London: IntechOpen; 2020. 230 p. doi: 10.5772/intechopen.90928
25. Nirmala MJ, Kizhuveetil U, Johnson A, et al. Cancer nanomedicine: a review of nano-therapeutics and challenges ahead. *R Soc Chem*. 2023;13(13):8606–8629. doi: 10.1039/d2ra07863e
26. Senapati S, Mahanta AK, Kumar S, Maiti P. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduct Target Ther*. 2018;3(7):1038. doi: 10.1038/s41392-017-0004-3
27. Singh AK. *Engineered nanoparticles: structure, properties and mechanisms of toxicity*. Boston: Academic Press; 2016. 544 p. doi: 10.1016/C2013-0-18974-X
28. Al-Zoubi MS, Al-Zoubi RM. Nanomedicine tactics in cancer treatment: Challenge and hope. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;174:103677. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103677
29. Beltran-Gracia E, Lopez-Camacho A, Higuera-Ciajara I, et al. Nanomedicine review: clinical developments in liposomal applications. *Cancer Nanotechnol*. 2019;10(1):11. doi: 10.1186/s12645-019-0055-y
30. Rommasi F, Esfandiari N. Liposomal nanomedicine: Applications for drug delivery in cancer therapy. *Nanoscale Res Lett*. 2021;16(1):95. doi: 10.1186/s11671-021-03553-8
31. Karabasz A, Bzowska M, Szczepanowicz K. Biomedical applications of multifunctional polymeric nanocarriers: A review of current literature. *Int J Neurol*. 2020;15:8673–8696. doi: 10.2147/IJN.S231477
32. Kedrova AG, Krasilnikov SE, Astakhov DA, Kosy VV. Micellar paclitaxel in the treatment of patients with tumors of the female reproductive system. *Tumors of female reproductive system*. 2019;15(3):37–43. EDN: QHILRK doi: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-37-43
33. Kim T-Y, Kim D-W, Chung J-Y, et al. Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res*. 2004;10(11):3708–3716. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0655
34. Kim SC, Kim DW, Shim YH, et al. *In vivo* evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation: toxicity and efficacy. *J Control Release*. 2001;72(1–3):191–202. doi: 10.1016/s0168-3659(01)00275-9
35. Quoc TH, Jin M. P1.01–31 Weekly regimen of PAXUS-PM, a novel cremophorfree, with carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer in Vietnam. *J Thor Oncol*. 2018;13(10S):471–472. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.587
36. aprin AD, Starinsky BB, Shakhzadova AO. *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Herzen MNIIO — branch of NMC Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2022. 252 p. (In Russ.)
37. PDQ Adult Treatment Editorial Board. *Ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer: Statistics*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66007/>
38. Lu J, Liong M, Li Z, et al. Biocompatibility, biodistribution, and drug-delivery efficiency of mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy in animals. *Small*. 2010;6(16):1794–1805. doi: 10.1002/sml.201000538.
39. Bagwe RP, Hilliard LR, Tan W. Surface modification of silica nanoparticles to reduce aggregation and nonspecific binding. *Langmuir*. 2006;22(9):4357–4362. doi: 10.1021/la052797j
40. Lin W, Huang Y-w, Zhou X-D, Ma Y. *In vitro* toxicity of silica nanoparticles in human lung cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;217(3):252–259. doi: 10.1016/j.taap.2006.10.004
41. Berdichevsky GM, Lopatina AS. Effect of conjugates of nanodiamonds with cytostatics doxorubicin and dioxadet on the functional activity of platelets. Actual problems of biomedicine. In: Vlasov TD, editor. *Proceedings of the XXVII All-Russian conferences conferences of young scientists with international participation. Saint Petersburg; 2021 March 25–26*. Saint Petersburg: Pavlov University; 2021. P. 209. (In Russ.)
42. Berdichevskiy GM, Vasina LV, Ageev SV, et al. A comprehensive study of biocompatibility of detonation nanodiamonds. *J Mol Liq*. 2021;323:115763–115777. doi: 10.1016/j.molliq.2021.115763
43. Berdichevskiy GM, Vasina LV, Galkin MA, et al. Investigation of the effect of detonation nanodiamonds and their conjugates with doxorubicin and dioxadet on the mitochondrial membrane. *The Bulletin of Irkutsk State University. Series Biology. Ecology*. 2022;41:3–18. EDN: JYURTG doi: 10.26516/2073-3372.2022.41.3
44. Berdichevsky GM. Investigation of cytotoxic properties of conjugates of nanodiamonds with antitumour drugs (doxorubicin and dioxadet). In: Matveeva IV, Abalenikhina YV, Marsyanova SA, editors. *Proceedings of the All-Russian conferences with international participations: "Biochemical scientific readings in memory of academian*

of the Russian Academy of Sciences E.A. Stroev". Ryazan; 2022 Jan 26–27. Ryazan; 2022. P. 102. (In Russ.)

45. Fan D, Cao Y, Cao M, et al. Nanomedicine in cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8:293. doi: 10.1038/s41392-023-01536-y

46. Bronich TK. Polymeric nanogels: new biomaterials for cancer drug delivery. *Bulletin of Kazan Technological University*. 2014;17(3):175–178. EDN: RXMGBP (In Russ.)

47. Voeikov RV, Nukolova NV, Aleksashkin AD, et al. Loading of nanogels with antitumor drugs and study of their physicochemical properties. In: Andreyev AI, Andriyanov AV, Antipova EA, editors. *International youth scientific forum "Lomonosov-2014"*. Moscow: MAKSPress; 2014. (In Russ.)

48. Yokoyama M, Miyauchi M, Yamada N, Okano T. Characterization and anticancer activity of the micelle-forming polymeric anticancer drug adriamycin-conjugated poly(ethylene glycol)-poly(aspartic acid) block copolymer. *Cancer Res*. 1990;50:1700–1703.

49. Yokoyama M, Okano T, Sakurai Y, et al. Introduction of cisplatin into polymeric micelle. *J Control Release*. 1996;39(2–3):351–356. doi: 10.1016/0168-3659(95)00165-4

50. Bennis S, Chapey C, Couvreur P, Robert J. Enhanced cytotoxicity of doxorubicin encapsulated in polyisohexylcyanoacrylate nanospheres against multidrug-resistant tumour cells in culture. *Eur J Cancer*. 1994;30(1):89–93. doi: 10.1016/S0959-8049(05)80025-5

51. Tokunaga Y, Nakashima M, Shibata S, et al. Antitumor effects of 4-pyridoxate diamine hydroxy platinum, a novel cisplatin derivative, against malignant gliomas *in vitro* and *in vivo*: a comparison with cisplatin. *Pharm Sci*. 1997;3:353–356.

52. Lu Y-J, Wei K-C, Ma C-CM, et al. Dual targeted delivery of doxorubicin to cancer cells using folate-conjugated magnetic multi-walled carbon nanotubes. *Colloids Surf Biointerfaces*. 2012;89:1–9. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.08.001

53. Khiati S, Luvino D, Oumzil K, et al. Nucleoside lipid-based nanoparticles for cisplatin delivery. *ACS Nano*. 2011;5(11):8649–8655. doi: 10.1021/nn202291k

54. Sinitsyna E, Bagaeva I, Gandalipov E, et al. Nanomedicines bearing an alkylating cytostatic drug from the group of 1,3,5-Triazine derivatives: Development and characterization. *Pharmaceutics*. 2022;14(11):2506. doi: 10.3390/pharmaceutics14112506

55. Wang Y, Zheng Y, Zhang L, et al. Stability of nanosuspensions in drug delivery. *J Control Release*. 2013;172(3):1126–1141. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.08.006

56. Shenoy DB, Amiji MM. Poly(ethylene oxide)-modified poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles for targeted delivery of tamoxifen in breast cancer. *Int J Pharm*. 2005;293(1–2):261–270. doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.12.010

ОБ АВТОРАХ

***Олеся Александровна Беляева**, канд. биол. наук;
адрес: Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0009-0004-2201-5796;
e-mail: belolesya@yandex.ru

Дмитрий Александрович Качанов;
ORCID: 0000-0003-1528-1899; eLibrary SPIN: 4912-7511;
e-mail: dmitrii.kachanovv@yandex.ru

Александр Николаевич Стуков, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-1741-6630; eLibrary SPIN: 4652-8674;
e-mail: stukov2008@yandex.ru

Григорий Викторович Точильников, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-4232-8170; eLibrary SPIN: 4366-6930;
e-mail: gr75@mail.ru

Андрей Владиславович Павлыш, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7617-5822; eLibrary SPIN: 5785-8324;
e-mail: andrei.pavlysh@szgmu.ru

Юлия Геннадьевна Змитриченко;
ORCID: 0000-0002-9137-9532; eLibrary SPIN: 6122-3450;
e-mail: zmitrichenko@gmail.com

Валерий Анатольевич Александров, д-р мед. наук,
профессор; ORCID: 0000-0002-0019-2685;
eLibrary SPIN: 5124-5881; e-mail: alexandrov.valeri@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Olesya A. Belyaeva**, MD, Cand. Sci. (Biology);
address: 68, Leningradskaya st., village Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0009-0004-2201-5796;
e-mail: belolesya@yandex.ru

Dmitrii A. Kachanov; ORCID: 0000-0003-1528-1899;
eLibrary SPIN: 4912-7511;
e-mail: dmitrii.kachanovv@yandex.ru

Alexander N. Stukov, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-1741-6630; eLibrary SPIN: 4652-8674;
e-mail: stukov2008@yandex.ru

Grigory V. Tochilnikov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-4232-8170; eLibrary SPIN: 4366-6930;
e-mail: gr75@mail.ru

Andrei V. Pavlysh, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7617-5822; eLibrary SPIN: 5785-8324;
e-mail: andrei.pavlysh@szgmu.ru

Yuliya G. Zmitrichenko;
ORCID: 0000-0002-9137-9532; eLibrary SPIN: 6122-3450;
e-mail: zmitrichenko@gmail.com

Valerii A. Alexandrov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-0019-2685; eLibrary SPIN: 5124-5881;
e-mail: alexandrov.valeri@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Татьяна Юрьевна Семиглазова, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4305-6691; eLibrary SPIN: 9773-3759;
e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Алексей Михайлович Беляев, д-р мед. наук, профессор,
чл.-корр. РАН; ORCID: 0000-0001-5580-4821;
eLibrary SPIN: 9445-9473; e-mail: belolesya@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Tatiana Yu. Semiglazova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-4305-6691; eLibrary SPIN: 9773-3759;
e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Aleksey M. Belyaev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0001-5580-4821; eLibrary SPIN: 9445-9473;
e-mail: belolesya@yandex.ru